

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1923-1924 — N° 114

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE - FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

CONTRIBUTION CYTOLOGIQUE A L'ÉTUDE
DES
STADES INITIAUX
DE LA
CIRRHOSE EXPÉRIMENTALE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 25 Juin 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Maxime ROSIER

né à MONTAISON (Drôme) le 14 Septembre 1899



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1924

CONTRIBUTION CYTOLOGIQUE
A L'ÉTUDE DES STADES INITIAUX DE LA
CIRRHOSE EXPÉRIMENTALE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1923 - 1924 — N° 114

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE - FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

CONTRIBUTION CYTOLOGIQUE A L'ÉTUDE
DES
STADES INITIAUX
DE LA
CIRRHOSE EXPÉRIMENTALE

THÈSE

PRÉSENTÉE

À LA FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 25 Juin 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Maxime ROSIER

né à MONTAISON (Drôme) le 14 Septembre 1899



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1924

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire..... **MM. H. HUGOUNENQ.**
 Doyen **J. LEPINE.**
 Assesseur **ROQUE.**

PROFESSEURS HONORAIRES

**MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
 LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE (A.), TEISSIER.**

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales.....	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique.....	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	WEILL.
Clinique des maladies des voies urinales.....	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie.....	BRETIN.
Histologie.....	GUIART.
Physiologie.....	LATARJET.
Pathologie interne.....	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON.
Anatomie pathologique.....	COLLET.
Chirurgie opératoire.....	MOURQUAND.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	PAVIOT.
Médecine légale.....	X.
Hygiène.....	ARLOING (F.).
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....	Etienne MARTIN.
Pharmacologie.....	COURMONT (P.).
	PIC.
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale.....	BARRAL.
— — — Urologie.....	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique.....	MM. PATEL.
Orthopédie.....	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Chirurgie expérimentale.....	LERICHE.
Stomatologie.....	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	COTTE.	CORDIER (V.).	MAZEL.
THEVENOT Léon.	DUROUX.	ROUBIER.	SANTY.
GARIN.	TRILLAT.	FAVRE.	DUNET.
SAVY.	SARVONAT.	BONNET.	CHALIER (André).
FROMENT.	FLORENCE (G.).	RHENTER.	CHALIER (Joseph).
THEVENOT (Lucien)	ROCHAIX.	LEULIER.	NOEL.
PIERT.			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. POLICARD, président ; FAVRE, assesseur ;

CHALIER J., et NOEL, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POLICARD

Témoignage de reconnaissance et de
respectueux attachement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MES JUGES

Avant-Propos.

Ce travail a été fait dans le Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine de Lyon.

Nous prions Monsieur le Professeur POLICARD de vouloir bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude ; il nous a reçu dans son laboratoire avec bienveillance, nous a prodigué ses conseils et ses encouragements. Nous l'en remercions respectueusement.

Nous tenons à remercier également Monsieur le Professeur Agrégé NOEL qui nous a inspiré cette thèse, qui nous a dirigé et aidé dans nos expériences et nos recherches, et qui a bien voulu mettre à notre disposition les deux premières figures qui illustrent ce travail. Nous lui demandons de croire à notre profonde reconnaissance.

Nous voulons remercier aussi nos amis du Laboratoire d'Histologie de la bonne et réconfortante camaraderie, dont ils nous ont entouré pendant notre séjour auprès d'eux.

CONTRIBUTION CYTOLOGIQUE A L'ÉTUDE DES STADES INITIAUX DE LA CIRRHOSE EXPÉRIMENTALE

Introduction.

C'est pour répondre au désir qui nous en a été exprimé par M. le Professeur Agrégé NOEL, que nous avons entrepris un travail expérimental sur la précirrhose (1) du foie.

L'étude des cirrhoses à point de départ périportal a fait l'objet de travaux nombreux et souvent considérables ; et pourtant les auteurs ne semblent pas d'accord sur la solution à donner à une question primordiale dans l'étude de la sclérose hépatique. Où débute la lésion ? Porte-t-elle d'abord sur la cellule hépatique elle-même, ou bien la réaction conjonctive est-elle la première manifestation d'un processus qui n'atteint que secondairement l'élément parenchymateux ? C'est cette question que nous avons d'abord es-

(1) Le terme de précirrhose est un terme médical utilisé pour désigner l'ensemble des signes cliniques qui précèdent l'apparition de l'ascite. Nous utilisons ce terme dans un tout autre sens, en lui attribuant, un peu arbitrairement d'ailleurs, une signification anatomique. Pour nous, la précirrhose est l'ensemble des lésions parenchymateuses qui précèdent l'apparition de la cirrhose confirmée.

sayé de résoudre. Nous avons ensuite cherché à connaître les causes de la localisation périportale des cirrhoses. Pourquoi les effets nocifs des poisons ou des toxines se font-ils d'abord sentir sur la région avoisinant les espaces portes ? Aucune solution satisfaisante ne paraît avoir été donnée à cette question. R. NOEL, dans un travail récent (*Journal de Médecine de Lyon*, 5 mars 1923), a émis l'idée que les notions apportées par lui sur l'histophysiologie du lobule hépatique pourraient fournir un éclaircissement au problème posé. Nos recherches, basées sur cette hypothèse, nous ont amené à ce résultat, qu'il semble y avoir corrélation étroite entre la rapidité avec laquelle une cellule est atteinte par les processus dégénératifs et l'état fonctionnel habituel de cet élément.

Nous avons basé notre travail sur l'étude cytologique faite par R. NOEL sur la cellule hépatique de la souris blanche. Il a montré que cette cellule est un élément très hautement différencié, qu'elle possède un chondriome abondant et facilement observable, jouant un rôle de première importance dans l'élaboration des produits accumulés au sein du cytoplasma. L'étude des chondriosomes et de leur évolution normale ou pathologique est un test commode et susceptible de fournir des indications non seulement sur le fonctionnement normal du foie, mais encore sur les processus pathologiques dont cet organe peut être le siège.

Si l'on observe au microscope des cellules hépatiques à l'état vivant, il est facile sans le secours d'aucune coloration de voir les chondriosomes qui ressor-

tent nettement par leur seule réfringence sur le fond homogène du cytoplasma. Au bout d'un temps variable, n'excédant jamais 20 minutes, on voit ces éléments s'altérer, devenir vésiculeux. C'est le signe, de beaucoup le plus précoce, qui permet d'affirmer que la cellule hépatique est en voie de désintégration. A ce moment, en effet, le noyau et le cytoplasma sont encore parfaitement normaux.

Le chondriome est donc l'élément le plus sensible et le plus fragile de la cellule ; si l'on veut dépister des lésions cellulaires au début de leur apparition, il est indispensable, à notre avis, d'utiliser les méthodes qui permettent de mettre en évidence les chondriosomes.

La recherche des altérations du chondriome hépatique est à la base de notre étude des stades initiaux de la cirrhose du foie.

*
* *

Avant d'entrer dans le détail de notre exposé, nous allons brièvement indiquer l'histophysiologie de la cellule et du lobule hépatique, telle qu'elle ressort des travaux de R. NOEL.

Le chondriome de la cellule hépatique est formé par deux catégories de chondriosomes : les *chondriocontes*, longs filaments grêles et flexueux et les *mitochondries*, fines granulations ponctuant l'aire cytoplasmique. Chondriocontes et mitochondries sont fortement teintés en noir par l'hématoxyline au fer.

On trouve encore dans la cellule hépatique de très grosses granulations : les *plastés*, qui ne sont autre chose que les produits élaborés par le chondriome de la cellule hépatique.

Les agents de cette élaboration sont les chondriocontes, qui subissent dans ce but une série de modifications morphologiques (fig. 1). Primitivement très longs et très grêles, les chondriocontes se raccourcissent et paraissent gagner en épaisseur ce qu'ils ont perdu en longueur ; peu à peu, ils se renflent à une de leurs extrémités, prenant l'aspect de massues, puis

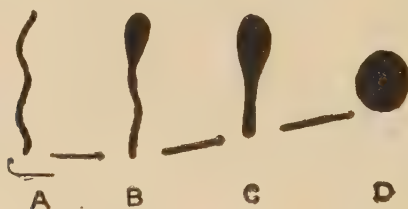


Fig. 1.

Stades de différenciation du chondrioconte en plaste.

de gouttes d'eau. Finalement toute trace du chondrioconte a disparu et le plaste, granulation arrondie, est définitivement constitué. Tels sont les différents stades du *cycle évolutif sécrétoire* du chondriome, organe élaborateur du plaste.

La connaissance de ces variations morphologiques du chondriome, appliquée à l'étude du lobule hépatique, permet de constater que toutes les cellules ne

sont pas au même stade du cycle évolutif sécrétoire. Il existe, dans le lobule hépatique, trois zones susceptibles d'être différenciées par le degré variable de l'activité élaboratrice mitochondriale (fig. 2).

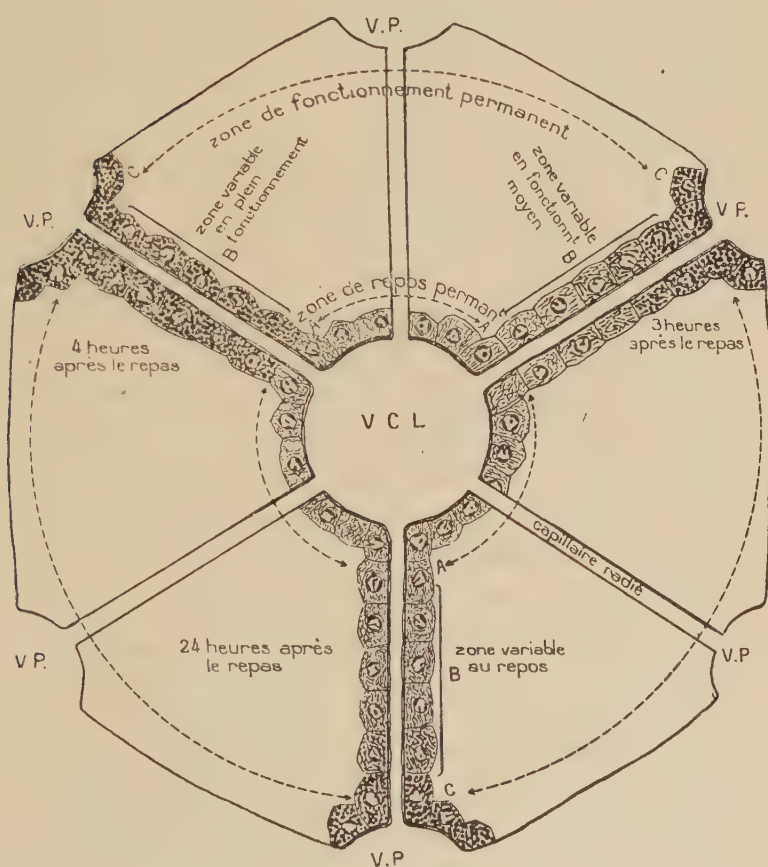


Fig. 22.

Schéma du mode de fonctionnement du lobe hépatique.
D'après R. NOËL,

1° Une zone périportale constituée par des éléments cellulaires dont le chondriome présente, dans tous les cas, des signes manifestes de travail élaborateur. C'est la *zone de fonctionnement permanent*.

2° Une zone périssushépatique dont les cellules possèdent un chondriome morphologiquement invariable, au repos fonctionnel complet ; il n'existe que des chondriocontes filamenteux. C'est la *zone de repos permanent*.

3° Une zone intermédiaire aux deux précédentes dont la physionomie mitochondriale varie avec les conditions physiologiques: elle entre en jeu pendant la digestion; elle ne manifeste aucune activité dans le jeûne. C'est la *zone intermédiaire variable*.

De ces faits histophysiologiques, il ressort que le lobule hépatique fonctionne de la périphérie vers le centre et que les cellules avoisinant les espaces portes sont en travail élaborateur constant, tandis que la zone centrale du lobule est constituée, au contraire, par des éléments épithéliaux au repos fonctionnel.

Il nous a semblé nécessaire de rappeler ces quelques notions nouvelles sur l'histophysiologie du lobule hépatique pour permettre de mieux comprendre les idées qui nous ont dirigé dans ce travail.

Avant d'exposer nos recherches expérimentales et les résultats que nous avons obtenus, nous tenons à résumer, en un court chapitre d'historique, les principales recherches de nos devanciers sur la cirrhose expérimentale.

CHAPITRE PREMIER

Historique.

De nombreux auteurs ont étudié les lésions du foie dues à une intoxication expérimentale ; nous ne prétendons pas en dresser ici la liste complète. Dès 1852, DALSTROM, cité par RUGE, s'occupe de l'influence de l'alcool sur l'organisme et déclare qu'il n'a vu aucune lésion du foie. DUCHEK, LALLEMAND, PERRIER et DUROY, KREMIANSKY, MAGNAN, RUGE, cités dans la thèse de LAFFITE, n'ont pu obtenir de cirrhose annulaire ; quelques-uns seulement ont trouvé de la dégénérescence graisseuse. Ces auteurs n'ont examiné le foie qu'accessoirement ; leurs expériences n'avaient pas pour but de provoquer de la cirrhose. PUIER trouve chez un poulet intoxiqué par l'alcool absolu de l'hépatite interstitielle avec atrophie des cellules hépatiques ; sur un autre animal, intoxiqué par l'absinthe, il rencontre une néoformation conjonctive. Il

obtient également de la dégénérescence graisseuse avec le vin. En 1876, à la suite de la thèse de HANOT, CHARCOT et GOMBAULT provoquent de la véritable sclérose hépatique par la ligature du canal cholédoque sur le cochon d'Inde. Ces auteurs admettent qu'il existe une sclérose hépatique d'origine veineuse et une sclérose d'origine biliaire ; ils ne mentionnent pas de lésions cellulaires.

En 1877, CHAMBARD cherche à répéter les expériences de CHARCOT et GOMBAULT. Il cite à cette occasion les travaux de LEYDEN qui, en 1866, n'observa que de la dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques, sur des chiens auxquels il avait lié le canal cholédoque ; ceux de MEYER H., qui, en 1876, par le même moyen, appliqué à des chats et des chiens, n'obtint aucune dégénérescence graisseuse, mais put voir une infiltration de petites cellules et une augmentation de tissu conjonctif ; enfin, ceux de LEGG W., qui, faisant la ligature du canal cholédoque sur seize chats, vit les cellules hépatiques devenir granulo-graisseuses et le tissu conjonctif augmenter. CHAMBARD lui-même fait la ligature de ce canal sur des cobayes ; il obtient une prolifération du tissu conjonctif des espaces portes ; au contact de ces processus de sclérose, se trouvent des cellules hépatiques altérées : atrophie simple avec pigmentation. Il rencontre également, dans les lobules, des foyers d'altération qu'il appelle « taches claires » pour ne pas préjuger de la nature de la lésion qui les constitue. Les recherches de NICAUTI et RICHAUD sur la cirrhose biliaire du lapin domestique normal paraissent en 1880.

En 1881, DUJARDIN-BAUMETZ et AUDIGÉ font de longues recherches expérimentales sur l'alcoolisme chronique. Chez 18 porcs intoxiqués pendant trois ans, avec des alcools de provenances variées, à la dose de 1 gramme par kilo et par jour (soit une dose quotidienne de 200 grammes), ils ne constatent qu'une friabilité exceptionnelle du tissu hépatique ; le foie semble congestionné, mais ne montre pas trace d'hépatite interstitielle ni de sclérose. La même année, SABOURIN, sur des cobayes alcoolisés pendant 4 à 6 semaines, n'obtient que de la stéatose sushépatique.

STRAUS et BLOCK, en 1887, pensent avoir réalisé la production d'une cirrhose hépatique ; ils expérimentent sur des lapins, auxquels ils font absorber un mélange d'alcools éthylique et amylique, introduit dans l'estomac avec une sonde. L'examen microscopique du foie de leurs animaux, morts à 3 mois, 7 mois et un an, montre que de nombreux lobules sont circonscrits par une couronne d'éléments embryonnaires qui s'accumulent dans les espaces portes. Ces manchons leucocytaires semblent aussi abondants autour du rameau porte qu'autour du canalicule biliaire. En aucun point, il n'y a de véritable organisation fibreuse et les lésions ne dépassent pas « la phase initiale embryonnaire de la cirrhose ». A l'œil nu, le foie n'est pas modifié, sa surface est lisse et sa capsule non épaissie, bien que l'on trouve à son niveau des cellules lymphoconjonctives.

En 1889, paraissent les travaux d'ACKERMANN et de PONFICK. En 1890, AFANASSIEW, cité par MERTENS, administre de l'alcool éthylique à des lapins et des

chiens. Il fait également des injections d'alcool à 48° dans la veine porte. Sur des expériences d'une durée de 4 à 9 mois, il conclut qu'on provoque des foyers nécrotiques qui irritent le tissu hépatique voisin. Celui-ci réagit : les cellules du stroma se multiplient et le foyer finit par être remplacé par du tissu conjonctif. Il insiste sur le fait que l'infiltration de cellules rondes est limitée au voisinage des conduits biliaires. MERTENS cite également les travaux de VON KAHLDEN, parus en 1890. Cet auteur ne remarque qu'une simple infiltration graisseuse des cellules hépatiques sur le foie de ses animaux : chiens, lapins, canards, poules, pigeons intoxiqués par de l'alcool méthylique ou de l'alcool éthylique ou encore un mélange des deux, introduits dans l'estomac avec une sonde œsophagienne.

DE RECHTER, dans un long mémoire publié en 1892, rapporte le résultat de ses expériences, faites sur 10 lapins et 3 chiens, auxquels il a fait absorber le mélange suivant : Alcool amylique : 2,5 ; alcool éthylique à 96° : 22,5 ; eau : 75. Il a obtenu de la sclérose ; elle est périportale chez le lapin et surtout périssus-hépatique chez le chien. Il conclut : « Chez les deux espèces animales, la cirrhose est essentiellement périvasculaire et nullement épithéliale ». L'atrophie des cellules constatée à l'examen histologique serait due à une compression par le tissu conjonctif.

Tout autres sont les résultats publiés la même année par DE GRANDMAISON, sur « le rôle de la cellule hépatique dans la production des scléroses du foie. » Il intoxique des cobayes par injection intrapérito-

néale d'alcool absolu dédoublé ; à d'autres cobayes, il fait inhaler des vapeurs d'éther. Il signale de la sclérose embryonnaire, sans systématisation, disséminée par petits nodules, au niveau de zones où il perçoit des lésions cellulaires ; celles-ci sont caractérisées par de l'atrophie des cellules, de la dégénérescence granuleuse et même de la nécrose de coagulation. Pour lui, atrophie et dégénérescence des cellules hépatiques jouent un rôle prépondérant dans la pathogénie de la sclérose du foie.

La même année, paraît la thèse de LAFFITTE, sur « L'intoxication expérimentale et la cirrhose de LAENNEC ». Les travaux de cet auteur portent sur des lapins à qui il fait absorber différents liquides alcoolisés et de l'alcool éthylique pur. A une série d'animaux, il fait ingérer chaque jour 3 à 6 grammes de blanc de céruse, mélangé aux aliments. Ces expériences, qui ont duré un temps assez long (de 8 à 15 mois), n'ont pas permis à l'auteur de produire des lésions comparables à celles de la cirrhose atrophique alcoolique ; il n'a pu voir que des lésions cellulaires et une infiltration embryonnaire légère, qui s'est montrée plus constante chez les animaux intoxiqués par le plomb (blanc de céruse). Les lésions cellulaires se caractérisent au début par l'effacement des angles des cellules, qui s'allongent, mais dont les limites restent nettes et dont le noyau se colore bien, puis par la disparition presque complète des cellules, qui ne sont plus représentées que par des éléments protoplasmiques mal colorés, disposés en réseaux entre les capillaires dilatés. A ce stade, le noyau n'est plus appa-

rent. LAFFITTE conclut à une atrophie pure et simple. PILLIET, en 1893, après LAPEYRE, injecte directement dans le foie des substances toxiques. L'acide formique et la teinture d'iode ne donnent aucun résultat, mais les injections intraparenchymateuses de nitrate d'argent et d'acide phénique provoquent une nécrobiose et des altérations vésiculaires, comme on les retrouve dans les maladies infectieuses du foie.

L'année suivante, NASSE, par la ligature de la branche droite, la plus grosse, du canal hépatique du lapin, obtient une dilatation des canaux biliaires par stagnation de la bile, puis une prolifération du tissu conjonctif et enfin une atrophie des cellules hépatiques.

Un peu plus tard, BOIX, étudiant le foie des dyspeptiques, est amené, à la suite de sa théorie d'une cirrhose d'origine dyspeptique, à rechercher l'action toxique des acides contenus dans le tube digestif. Il cite les travaux de BOUCHARD, qui obtint de la sclérose avec dégénérescence graisseuse par injection de naphthol dans la veine porte ; ceux de CHARRIER qui, injectant de l'urate de soude et de l'acide lactique dans les vaisseaux, ne provoqua que quelques modifications portant sur les éléments nobles, et enfin ceux de KOCH, qui ne put obtenir de cirrhose sur des cobayes inoculés avec de la tuberculine.

Boix emploie l'ingestion et donne à ses lapins en expérience de l'acide butyrique, de l'acide lactique, de l'acide valérianique, de l'acide acétique ou l'un de ces acides, mélangé à de l'alcool à 95°. Dans son expérience I, avec l'acide butyrique, il obtient, au bout de trois mois, « un type pour ainsi dire parfait

de cirrhose atrophique de LAENNEC ». La prolifération conjonctive occupe au moins autant de place que le tissu propre de l'organe; elle a pour point de départ les espaces portes. Il existe même une néoformation discrète de canalicules biliaires. Au point de vue parenchymateux, il mentionne que des cellules paraissent altérées: leur protoplasma est grenu, elles présentent souvent deux noyaux, leurs contours se fondent. On obtient même une dégénérescence vitreuse et la disparition du protoplasma. Au contraire, l'expérience VII, acide lactique et alcool, a duré plus d'un an; l'examen microscopique du foie montre qu'il existe une dégénérescence graisseuse des cellules, dont le noyau a souvent disparu. Il trouve également des cellules énormes, avec des noyaux très volumineux. Boix conclut que certains acides du tube digestif sont capables de réaliser expérimentalement une cirrhose atrophique typique, mais que l'alcool, toxique mais non irritant, s'adresse surtout à la cellule hépatique, pour laquelle il est essentiellement stéatogène.

MERTENS, dans un article paru en 1895, déclare avoir provoqué chez le lapin une véritable cirrhose. Avec des injections sous-cutanées de chloroforme, il obtient, sur des animaux soumis à une intoxication de durée souvent longue (7 mois), un foie chagriné. L'examen microscopique montre des travées, constituées par du tissu conjonctif, des canalicules biliaires et des cellules hépatiques en voie de dégénérescence, débutant dans les espaces portes et réunissant ces espaces entre eux. A son avis, la cellule hépatique paraît

être atteinte la première: dégénérescence graisseuse, dégénérescence trouble, dégénérescence vacuolaire, destruction des noyaux, atrophie. Par inhalation de vapeurs d'alcool sur 19 lapins, il obtient également une cirrhose annulaire mais les lésions cellulaires sont moins nettes. Il conclut : « Nous croyons que la destruction des cellules hépatiques, la prolifération des canaux biliaires et le développement du tissu conjonctif sont trois phénomènes consécutifs ».

CLAUDE, en 1897, étudie les lésions du foie déterminées par des toxines microbiennes. Les doses fortes, provoquant une intoxication grave, provoquent une hépatite interstitielle. A la suite d'une intoxication continue et progressive, l'auteur ne reconnaît sur certains foies aucune lésion histologique (il admet alors un état réfractaire de ces animaux qui se sont comme « vaccinés ») ; sur d'autres, au contraire, il trouve des lésions à évolution progressive, arrivant à une cirrhose confirmée, avec néocanalicules biliaires. Mais il ajoute que ce sont des cirrhoses avec « localisation élective soit sur les cellules, soit sur les vaisseaux, soit sur le tissu interstitiel ». Des trois souris qu'il a injectées à la toxine tétanique (les seules souris expérimentées), deux n'ont pas résisté ; la troisième, morte le douzième jour, n'a pas montré trace de sclérose, mais simplement quelques lésions cellulaires : protoplasma mal coloré par l'éosine, noyaux très volumineux, figures de division du noyau. « Il semble qu'il existe, dit-il, une atteinte directe de la cellule par le poison. »

RAMOND expérimente sur des rats blancs, auxquels il fait ingérer du pain arrosé d'alcool au tiers. Au

bout de 4 et de 7 mois : absence de sclérose portobiliaire, mais dégénérescence graisseuse, surtout périportale, de la cellule hépatique. Dans une autre série d'expériences, il fait ingérer des toxines de bactérium-coli, vieilles de 15 jours. Au bout de 7 mois, il n'obtient aucune lésion avec de faibles doses ; des doses plus fortes décèlent une dégénérescence graisseuse de l'épithélium. L'ingestion de cultures de bactérium-coli ne permet qu'une survie très courte et l'on ne trouve aucune lésion du foie ; mais, après ingestion alternative de toxines et d'alcool, il trouve des cellules atrophiées et présentant dans leur intérieur un très fin semis de granulations graisseuses et pigmentaires ; il trouve également, en certains points, des tractus fibreux encerclant plus ou moins un ou plusieurs lobules. Il conclut que par l'ingestion des toxiques, on peut ne produire que la première phase de la cirrhose : la phase de dégénérescence cellulaire.

RAMOND cite les travaux de KRAWKOW, qui obtient dans un cas, une hépatite interstitielle, et dans un second, une infiltration embryonnaire périportale avec formation de tissu conjonctif, après ingestion de toxines microbiennes diverses.

MARKWALD, en 1901, injecte de l'antipyrine à 24 grenouilles ; il trouve des lésions cellulaires et à leur contact des traînées de cellules rondes, qui, à certains endroits, englobent des cellules hépatiques, isolées et entourées ainsi de tissu scléreux. L'auteur déclare que la cirrhose débute dans la cellule hépatique et que tout agent capable de produire des lésions parenchymateuses du foie est susceptible de donner à la

longue une sclérose. Il admet aussi que l'infiltration par les petites cellules rondes est bien le début d'une vraie cirrhose.

A cette date, se place le travail de CHAUFFARD et CASTAIGNE, sur les lésions expérimentales du foie d'origine splénique. Un peu plus tard, WELH publie les résultats d'une cirrhose hépatique expérimentale obtenue par une intoxication chronique par des albumoses. Nous n'avons pu nous procurer ce travail et nous ne le citons qu'au point de vue bibliographique.

Les travaux de KRETZ sur la cirrhose du foie, publiés en 1900 et 1904, tendent à prouver que le foie cirrhotique passe par trois stades consécutifs : dégénérescence parenchymateuse, régénération cellulaire et prolifération du tissu conjonctif. L'auteur cherche à prouver la régénération du tissu hépatique en faisant dans les vaisseaux des injections de substances diversement colorées ; il prétend qu'il existe dans les foies scléreux des plages de parenchyme dont les vaisseaux ne sont pas injectés lorsqu'on pousse la substance par les veines sushépatiques et qui sont facilement irrigués, au contraire, lorsqu'on injecte l'artère hépatique. Il s'appuie également sur la richesse du foie cirrhotique en éléments élastiques, richesse due à la substitution aux veines primitives, du nouveau tissu vasculaire né d'éléments artériels. Cette hypertrophie régénérative du foie n'est, pour KRETZ, que la transition entre la disparition du parenchyme hépatique, toujours primitive, et le développement du tissu conjonctif.

JOANNEVICS mentionne, dans deux mémoires parus

en 1903 et 1904, les résultats de ses expériences sur des cobayes, dans le péritoine desquels il avait injecté des matières contenant des bacilles tuberculeux. Il expérimente également les sels d'ammonium. Cet auteur trouve, à la périphérie de l'espace porte, des cellules en voie de dégénérescence et même une disparition du tissu hépatique, en même temps qu'il se fait une prolifération du tissu conjonctif jeune, naissant du tissu périportal déjà existant. Il signale qu'il a observé, sur certains cobayes, une maladie spontanée analogue à la cirrhose chez l'homme.

FIESSINGER, dans sa thèse inaugurale, résumant une série d'articles parus en 1908, expose les résultats de ses expériences. Il rapporte d'abord les lésions cellulaires qu'il a pu observer chez les cobayes intoxiqués par des injections intrapéritonéales ou intraveineuses (en particulier intraportales) de toxiques divers, et sacrifiés en général une heure après l'injection. Ces altérations sont la condensation granuleuse acidophile, puis la dégénérescence granuleuse avec lésions du noyau (atrophie, pycnose), et enfin la dégénérescence atrophique amorphe avec vacuolisation. A la suite d'essais de cirrhose toxique du foie (injection sous-cutanée de chloroforme, de toluilène diamine, d'alcool chez le lapin), il conclut que les altérations cellulaires apparaissent toujours comme prélude de toute cirrhose, mais qu'il y a association ensuite des processus interstitiels et parenchymateux (1).

(1) FIESSINGER, dans un article récent, publié en collaboration avec WOLF (*Presse Médicale*, 1923), a pu obtenir une cirrhose diffuse chez le lapin et la souris. Il conclut : Il y a « précession de la lésion parenchymateuse, puis processus lymphoconjonctif de remplacement ». La lésion parenchymateuse, constante au début, est caractérisée par « la condensation du cytoplasma qui perd son chondriome, devient granuleux, puis homogène ».

FIESSINGER cite dans son travail les expériences intéressantes de HERBER et WILLIAMS chez le chien, par inhalation de chloroforme.

En 1909, RATHERY, après les travaux d'ALTMANN sur les granulations cellulaires, montre que l'état granuleux de la cellule hépatique, considéré par de nombreux auteurs comme pathologique, est en réalité normal. Les granulations sont décelées par la méthode de GALÉOTTI.

La même année, POLICARD décrit, dans les cellules hépatiques de la grenouille, des granulations analogues, qu'il décele par la méthode de REGAUD.

Ces idées nouvelles sur l'histologie du foie incitent de nombreux auteurs à reprendre l'étude des altérations du tissu hépatique dans les intoxications aiguës.

POLICARD, à la suite d'injections massives d'acide arsénieux dans le sang, peut voir, dans la plupart des éléments parenchymateux du foie, une transformation granuleuse des « filaments bacillaires sidérophiles » ou une diffusion de la sidérophilie qui se répand dans tout le cytoplasma.

A la suite de 300 expériences, faites en 1910, sur le lapin, avec des agents toxiques très divers, RATHERY, MAYER et SCHAEFFER montrent qu'à la suite d'une intoxication aiguë, la cellule hépatique peut présenter deux types d'altération. L'un est caractérisé par l'homogénéisation protoplasmique : les granulations augmentent de volume, se réunissent en amas et se fusionnent. L'autre se caractérise par la cytolysé protoplasmique : les granulations deviennent inégales, se

raréfient, arrivent à former un état clair schématique.

Ces auteurs démontrent également que la cellule hépatique s'altère assez rapidement après la mort ; ces altérations se caractérisent par la condensation du protoplasma, due à la fusion des granulations, puis par l'aspect clair des cellules, avec disparition des granulations.

En 1913 et 1914, paraissent deux mémoires importants de LISSAUER. A la suite de diverses intoxications expérimentales sur le lapin, l'auteur peut voir qu'un certain nombre de cellules hépatiques sont en dégénérescence : protoplasma rempli de vacuoles, noyaux rétractés ; mais ce qui a frappé le plus l'auteur, c'est que le tissu conjonctif embrasse étroitement de petits groupes de cellules hépatiques et même chaque cellule en particulier, qui se trouve entourée par une tige conjonctive.

LISSAUER conclut que les lésions du parenchyme hépatique et la prolifération du tissu conjonctif sont des lésions coordonnées et non subordonnées.

En 1919, OZU publie un article sur la cirrhose hépatique expérimentale produite par l'administration de lait condensé. Nous n'avons pu nous procurer ce travail.

C'est en 1920 que parut le mémoire important de JAFFÉ R., qui synthétise les résultats de nombreuses années d'études. L'auteur a employé l'alcool amylique, le chloroforme, le sulfate d'hydrazine et le chlorhydrate de phénylhydrazine. Ces expériences ont porté sur des lapins ; des biopsies aseptiques du foie lui ont permis de suivre, sur le même animal et pendant

de longs mois, l'évolution de l'intoxication provoquée par les toxiques.

Avec des doses fortes, il obtient des nécroses cellulaires que l'on rencontre surtout dans les parties centrales des lobules. Comme test de ces nécroses, il invoque l'apparition de graisses et l'éclaircissement du plasma cellulaire.

Avec des doses faibles et longtemps prolongées, il obtient de véritables cirrhoses annulaires périportales. Le début de ces scléroses est décelable, comme dans les intoxications aiguës, par une nécrose cellulaire, occupant presque toujours la zone intermédiaire du lobule. Cette dégénérescence parenchymateuse provoque une régénérescence du tissu hépatique que JAFFÉ croit pouvoir affirmer en se basant sur l'irrégularité de certaines travées cellulaires, la présence de cellules binuclées et de monstruosité cellulaires. Consécutivement à cette régénérescence, on voit la néoformation de tissu conjonctif qui commence par une infiltration de petites cellules rondes autour de la veine porte, puis par l'apparition de fibrilles conjonctives, quand le tissu néoformé devient plus ferme et moins riche en noyaux.

JAFFÉ admet donc, avec KRETZ, les trois stades anatomiques de la cirrhose et conclut que la lésion parenchymateuse doit être tenue pour primitive, la prolifération du tissu conjonctif n'étant qu'une réaction inflammatoire secondaire.

L'auteur, en posant la question de savoir si la réaction inflammatoire est produite par les produits nocifs de l'autolyse cellulaire, ou s'il s'agit d'un pro-

cessus essentiel, écrit : « Il ne sera possible de résoudre cette question qu'en appliquant à son étude des méthodes histologiques plus fines, permettant de donner la preuve morphologique de lésions intimes du protoplasma cellulaire et de son autolyse » (p. 318).

L'étude cytologique de la cellule hépatique, en fonction de certaines conditions expérimentales, a été faite depuis par R. NOEL. Il a pu montrer un certain nombre de faits nouveaux, dont nous avons donné un aperçu rapide dans notre introduction et que nous avons appliqués dans le cours de nos recherches. Nous allons maintenant exposer celles-ci.

CHAPITRE II

Expérimentation.

Technique et matériel.

Avant de présenter une à une nos expériences, nous tenons à expliquer en quelques mots la technique et le matériel que nous avons employés.

Nous avons choisi comme sujet d'expérience la souris blanche. Cet animal avait rarement été employé auparavant; on s'était adressé plutôt au lapin ou au chien; on avait également fait porter les expériences sur le cobaye, le rat, la grenouille, le porc et même le coq et le pigeon. La souris blanche nous a paru préférable, parce que c'est un animal facile à se procurer et à nourrir; mais surtout parce que nous avons voulu mettre en œuvre, pour l'étude cytologique des lésions de la précirrhose, les moyens déjà utilisés pour l'étude de la cellule hépatique normale: ce qui nous permet un contrôle rigoureux et nous donne un terme de comparaison facile.

Les souris étaient des animaux jeunes, d'un poids moyen de 20 grammes. Elles étaient disposées par lots de trois, vivant ensemble dans la même cage et recevant une nourriture commune. Les conditions hygiéniques étaient bonnes : la salle était bien aérée et maintenue à une température régulière ; chaque cage était l'objet de soins de propreté particuliers. La nourriture était renouvelée chaque jour, à heure fixe. Des pesées étaient régulièrement effectuées avant la mise au régime, puis tous les dix jours, enfin au moment de la mise à mort.

Le toxique utilisé était introduit par la voie digestive, mélangé aux aliments. Nous avons choisi ce moyen parmi tant d'autres, parce qu'il semble que c'est celui qui se rapproche le plus des conditions ordinaires de production de la cirrhose et aussi parce qu'il nous paraît impossible de surprendre les premières altérations du foie chez un petit animal comme la souris, si l'on emploie une voie d'introduction à absorption rapide et par conséquent brutale.

Tous les jours, une soupe était offerte à chaque lot d'animaux, contenant 30 grammes de pain imbibé de lait. A cette soupe, on mélangeait intimement 3 centigrammes de blanc de céruse (1) (hydrocarbonate de plomb) par jour et par souris. Au bout du quinzième jour, la dose quotidienne était portée à 6 centigrammes par animal ; elle n'a jamais été dépassée, quelle qu'ait été la durée de l'expérience. Pour éviter la ca-

(1) Nous tenons à remercier ici M. ALABOUVETTE, qui a bien voulu accepter de faire l'analyse du blanc de céruse employé dans nos expériences. Les résultats ont été : Humidité %, 0,1; CO_2 , 12,01; H_2O combiné, 1,935; Pb O, 85,44; Impuretés, 0,24.

rence, on ajoutait tous les deux jours à cette ration un peu de verdure : feuilles de choux ou de salade.

Nous avons choisi le blanc de céruse, à la suite des expériences de LAFFITTE, qui avaient donné des résultats constants; nous nous sommes basé également sur les doses administrées par lui à ses lapins, pour calculer la quantité à donner à nos souris. Nous avons préféré le blanc de céruse à l'alcool ou à un autre des nombreux toxiques expérimentés, qui n'ont donné que des résultats discordants entre les mains des différents auteurs.

Les animaux étaient sacrifiés par décapitation. L'autopsie était faite immédiatement et le foie, débité par petits morceaux, était fixé, soit au formol salé (formol: 80; NaCl: 9; eau: q. s. p. 1.000), soit au liquide de REGAUD (bichromate de K. à 3 % : 80 ; formol : 20), pendant 48 heures ; la fixation, dans ce dernier cas, était suivie d'une postchromisation de 25 jours dans le bichromate de K. à 3 %.

Les coupes étaient colorées par l'hémalun-éosine et l'hémalun-picro-ponceau ; l'étude cytologique a été faite sur les coupes fixées au REGAUD et colorées par l'hématoxyline au fer de HEIDENHAIN ; enfin, nous avons usé du rouge écarlate, après fixation au formol salé, pour la détection des graisses.

Notre expérimentation a porté sur 17 souris : 4 ont servi de témoins ; les 13 autres ont été intoxiquées par l'absorption de blanc de céruse. 3 de celles-ci ont été trouvées mortes ; les 10 autres ont été sacrifiées entre 5 et 74 jours après le début de l'expérience (5, 10, 13, 19, 20, 26, 30, 34, 74 jours).

Nous n'avons tenu compte, dans notre travail, que de ces dernières et nous avons écarté délibérément les 3 souris dont l'autopsie n'a pu être faite immédiatement.

Observations.

EXPÉRIENCE I. — Souris blanche sacrifiée le cinquième jour. Pesée du début : 20 grammes. Pesée avant la mort : 19 grammes. L'animal a reçu une dose totale d'environ 15 centigrammes de blanc de céruse. L'autopsie ne montre rien d'anormal macroscopiquement.

Après les colorations ordinaires, l'examen microscopique du foie montre, au niveau de certains espaces portes, quelques rares petites cellules rondes collées contre la veine porte et au contact immédiat de l'endothélium. A un fort grossissement, ces cellules apparaissent comme étant des lymphocytes ou des cellules à noyau assez volumineux, cerclé d'une bordure protoplasmique mince, quelquefois acidophile. Les capillaires sont dilatés, mais non gorgés de globules rouges. Pas d'hémorragie interstitielle. Les éléments parenchymateux paraissent normaux.

La méthode de REGAUD montre sur des coupes examinées à un fort grossissement (obj. 1/16 ; oc. 8, x), que quelques éléments parenchymateux, en particulier ceux qui sont en contact immédiat de l'endothélium de la veine porte et proches du canalicule biliaire, sont modifiés. Les plastes de ces cellules, colorés en noir par l'hématoxyline au fer, sont de beaucoup moins nombreux que ceux des cellules voisines. Il existe, à leur niveau, une diminution nette de la sidérophilie intense partout ailleurs. Alors qu'il est difficile de dénombrer exactement les granulations noires qui se trouvent dans les cellules d'aspect normal, ce calcul devient très

facile dans les cellules spécifiées plus haut, qui paraissent claires et où le nombre des chondriosomes est très restreint. La moyenne, obtenue par les calculs faits sur de nombreuses cellules, a été d'environ 100 plastas pour les éléments à sidérophilie normale, et de 6 à 12 plastas seulement, pour les éléments clairs.

De plus, une observation minutieuse des plastas encore existants montre que certains d'entre eux sont vésiculisés. Au lieu de se présenter comme des granulations noires sur toute leur surface, ils se montrent formés d'un centre incolore ou gris pâle, cerclé d'une écorce teintée par l'hématoxyline. Les noyaux ne présentent rien d'anormal. Quelques-uns cependant paraissent très légèrement diminués de volume ; ce sont, en général, les noyaux des cellules entourant les espaces portes, où l'on trouve une ou deux petites cellules rondes.

Il existe, en divers points de la coupe, des espaces portes absolument normaux : toutes les cellules offrent un chondriome abondant, formé de plastas serrés les uns contre les autres et couvrant toute l'aire protoplasmique.

EXPÉRIENCE II. — Souris blanche de 15 grammes. Elle est sacrifiée le dixième jour après le début de l'expérience. Elle a reçu environ 30 centigrammes de blanc de céruse. Elle n'a pas perdu de poids. L'autopsie ne révèle rien, bien que la souris, depuis deux jours, présente des signes nets d'intoxication : elle mange mal, se tient dans un coin de la cage et a ses poils hérissés.

L'hémalun-éosine, pratiqué sur les coupes de foie, permet de déceler de gros amas de petites cellules rondes et de lymphocytes autour de nombreux espaces portes. Ces amas se trouvent accolés contre la veine porte et englobent dans leur intérieur le canalicule biliaire que les petites cellules entourent comme d'un manchon. Ils forment de véritables boyaux, qui s'enfoncent dans l'intérieur du parenchyme hépatique. L'hémalun-picro-ponceau permet de déceler quelques fibrilles conjonctives glissant entre les petites cellules rondes (fig. 3).

Les éléments parenchymateux qui se trouvent au contact de ces espaces portes sont très volumineux, à contours indécis. Leur protoplasma est vacuolaire et prend mal l'éosine. Les noyaux, eux, sont petits et flétris.

Les coupes, fixées au Regaud et colorées par l'hématoxyline au fer, montrent, à un faible grossissement, que les cellules parenchymateuses périportales sont claires, surtout au niveau des espaces portes qui sont entourés de petites cellules rondes. A un fort grossissement, il est facile de se rendre compte que cet aspect clair est dû à la raréfaction des chondriosomes. Les plastas sont rares, disséminés un peu dans toute l'aire protoplasmique, sans tendance à s'accoller et à se fusionner entre eux. Une grande partie des chondriosomes qui subsistent sont vésiculisés et peu sidérophiles.

Les noyaux sont nettement altérés : leurs contours sont diffus, quelquefois même la membrane nucléaire n'est pas visible. Ils semblent plus petits et comme ratatinés. Leur sidérophilie est diffuse : tantôt le noyau apparaît grisâtre, tantôt, au contraire, il est coloré intensément en noir par l'hématoxyline ferrique. Ces cellules claires forment plusieurs cercles concentriques autour de chaque espace de KIERNAN. Cet aspect contraste avec les cellules situées plus profondément dans l'intérieur du lobule qui, elles, offrent un aspect normal.

Il existe des espaces périportaux, où l'on ne trouve pas trace de lymphocyte ; mais les éléments parenchymateux voisins de la veine porte montrent cependant un chondriome nettement raréfié ; les plastas restant sont en partie vésiculisés, comme nous l'avons vu dans l'expérience précédente.

La zone périssushépatique, dans le plus grand nombre de cas, nous apparaît normale. L'aire cytoplasmique de chaque cellule est entièrement remplie de chondriocones très allongés et très ténus. Elle reste la zone de repos permanent. En certains points cependant, dans les zones périssushépatiques avoisinant les espaces portes envahis par de petites cellules rondes, on voit des éléments parenchymateux présenter des signes nets d'élaboration. La zone de repos permanent se met donc à fonctionner, jouant son rôle de suppléance fonctionnelle.

EXPÉRIENCE III. — Souris blanche de 25 grammes, sacrifiée le treizième jour. Elle ne pèse plus alors que 20 grammes. Elle a absorbé environ 40 centigrammes de toxique. L'autopsie ne révèle rien d'anormal.

L'examen microscopique du foie, coloré par les méthodes ordinaires, permet de déceler, au niveau de quelques rares espaces portes, de petits amas de cellules rondes. Les noyaux des éléments parenchymateux paraissent normaux ; peut-être sont-ils un peu plus petits au niveau de la zone périportale. On ne trouve aucune fibrille conjonctive nette.

Par le REGAUD, on retrouve les altérations déjà signalées dans les expériences précédentes. Les chondriosomes sont de beaucoup moins nombreux dans les cellules altérées que dans les éléments plus loin situés ; les plastes restant sont vésiculisés. Ces lésions ne se manifestent que sur les cellules avoisinant l'espace porte qu'elles entourent d'un cercle plus ou moins complet. On peut trouver quelquefois plusieurs rangées de cellules ainsi modifiées ; dans ce cas, on constate la présence d'une ou deux cellules rondes autour du canalicule biliaire. Les noyaux qui, par les colorations ordinaires, paraissent normaux, présentent des modifications intéressantes. Les uns, le plus grand nombre, présentent une teinte fondamentale grisâtre sur laquelle se détache à peine le piqueté plus foncé des grains chromatiques (alors que, normalement, le fond, coloré en rose par l'éosine, est ponctué en noir par les grains chromatiques sidérophiles) ; les autres ont un noyau entièrement et intensément coloré en noir par l'hématoxyline. Dans ce dernier cas, le cytoplasma de la cellule est à peu près complètement dépourvu de chondriosomes.

EXPÉRIENCE IV. — Souris blanche de 17 grammes. Elle est sacrifiée le dix-neuvième jour. Elle a maigri de 3 grammes dans la dernière semaine. La dose totale de toxique administrée a été d'environ 75 centigrammes. L'autopsie montre un gros foie, avec une vésicule volumineuse, distendue, sans calcul. Rien ailleurs. L'examen du foie par les méthodes ordinaires est normal.

Les méthodes mitochondriales nous permettent de retrouver, dans un grand nombre de zones périportales, l'aspect clair déjà décrit. Le chondriome des cellules les plus voisines de l'espace porte est moins abondant, moins sidérophile. Les contours des chondriosomes semblent diffus ; quelques-uns de ceux-ci sont vésiculeux. On aperçoit quelques petites cellules rondes qui se sont infiltrées entre le vaisseau porte et le parenchyme hépatique voisin. Les noyaux paraissent légèrement plus petits, avec une membrane nucléaire effacée ou peu nette ; les nucléoles sont, en général, peu sidérophiles.

Il existe de nombreuses zones périportales où les cellules sont normales, tant au point de vue nucléaire qu'au point de vue protoplasmique.

EXPÉRIENCE V. — Souris blanche de 17 grammes, sacrifiée le vingtième jour de l'expérimentation. La dose de toxique administrée pendant ces vingt jours a été d'environ 80 centigrammes. L'animal pèse, au moment de sa mise à mort, 18 grammes. Aucune lésion macroscopique décelable au cours de l'autopsie.

L'examen du foie par les colorations ordinaires montre de nombreuses cellules en voie de caryokinèse ; autour de quelques espaces portes, on retrouve de rares cellules lymphocytoïdes, collées le plus souvent contre les canalicules biliaires. Aucune lésion cellulaire visible.

Par le REGAUD, on se rend facilement compte qu'au niveau de chaque zone périportale, ou presque, quelques-unes des cellules hépatiques qui voisinent avec la veine porte présentent un chondriome beaucoup moins abondant : les plastides ne sont plus qu'un nombre très restreint (3 à 6 par cellule, au lieu du chiffre moyen habituel qui voisine 100). Un certain nombre de ceux qui restent ont des contours flous ou sont vésiculisés. Au niveau des espaces portes présentant quelques cellules rondes, la diminution des chondriosomes est plus nette encore et le nombre des cellules altérées est plus considérable, arrivant à former un cercle entier ou même plusieurs cercles concentriques autour de cet espace porte (fig. II).

Cet aspect tranche avec les chondriosomes des cellules plus éloignées de l'espace de KIERNAN, qui sont en nombre normal et non vésiculisés.

EXPÉRIENCE VI. — Souris blanche de 20 grammes, sacrifiée le vingtième jour. N'a pas maigri, a reçu environ 80 centigrammes de blanc de céruse. Rien à l'autopsie ; foie dur et petit.

L'hémalun-éosine montre que nombre de cellules sont binucléées ; mais ce qui frappe surtout, c'est la différence de taille des noyaux qui paraissent plus petits dans les zones périportales que dans les autres parties du lobule. On ne rencontre que de rares lymphocytes autour de quelques espaces portes.

Le REGAUD permet de suivre sur ce foie les phases successives d'altération des cellules. Certains espaces portes sont intacts : les plastes y sont abondants, réguliers, bien sidérophiles ; les noyaux correspondants sont normaux. En d'autres points, quelques-unes des cellules qui entourent le vaisseau porte présentent des signes d'altération : le chondriome est peu abondant ; les plastes, en nombre restreint, sont vésiculisés. Ces cellules voisinent avec d'autres éléments parenchymateux presque normaux. Enfin, dans d'autres espaces périportaux, où l'on aperçoit généralement quelques éléments lympoconjonctifs, le parenchyme apparaît altéré sur une beaucoup plus grande étendue : les chondriosomes, sur plusieurs cercles cellulaires, sont rares et vésiculisés ou altérés ; dans ce dernier cas seulement, les noyaux sont nettement plus petits et ratatinés.

EXPÉRIENCE VII. — Souris blanche de 18 grammes, trouvée morte le vingt-sixième jour de l'expérience. L'autopsie est faite moins de 10 minutes après la mort et ne montre aucune lésion macroscopique. L'animal a absorbé 1 gr. 15 de blanc de céruse.

Les colorations habituelles montrent un foie un peu congestionné, avec capillaires dilatés. Quelques petites cellules rondes autour de certains espaces portes. Les travées cellulaires entourant ces espaces prennent mal l'éosine et paraissent

sent plus claires. Très légère réaction du tissu conjonctif, décelable par l'hémalum-picro-ponceau.

Nous ne pensons pas qu'on puisse mettre cet aspect clair de certaines cellules sur le compte d'altérations cadavériques, la fixation du foie ayant été faite peu de temps après la mort. De plus, les coupes, traitées par l'hématoxyline au fer, n'ont pas donné les modifications, nettement cadavériques celles-ci, que nous avons rencontrées sur des foies de souris trouvées mortes et éliminées de notre expérimentation pour ces raisons.

Les méthodes mitochondriales montrent des altérations profondes de toutes les cellules hépatiques entourant certains espaces de KIERNAN. Toutes les zones périportales ne sont pas au même degré d'altération, ce qui permet de suivre une fois de plus l'évolution des lésions cellulaires.

Les zones périssushépatiques correspondant aux espaces portes les plus atteints et où plusieurs cercles de cellules sont privés de chondriome, présentent des signes nets d'élaboration : les cellules de la zone de repos permanent ne montrent plus que quelques chondriosomes filamenteux ; le plus grand nombre des chondriocontes sont en voie d'élaboration ; l'on retrouve même quelques plastes élaborés.

EXPÉRIENCE VIII. — Souris grise de 27 grammes, sacrifiée le trentième jour après le début de l'expérience. Pesé le jour de sa mort, l'animal accuse le poids de 30 grammes. La dose totale de toxique ingéré répond environ à 1 gr. 30. L'autopsie est négative.

L'hématéine éosine et l'hématéine picro-ponceau montrent quelques amas de petites cellules autour des canalicules biliaires, avec de petites fibrilles conjonctives. Au niveau des espaces portes, contenant ces lymphocytes, un certain nombre d'éléments parenchymateux, directement au contact du tissu conjonctif en prolifération, présentent un protoplasma grenu et peu éosinophile ; les noyaux ont des contours flous, la membrane nucléaire est peu visible, la chromaticité est peu accentuée ; certains noyaux sont ratatinés, alors que le corps cellulaire paraît agrandi. On a manifestement à faire à des éléments en état de dégénérescence et ces altérations

sont d'autant plus évidentes que ces cellules contrastent avec les éléments parenchymateux normaux qui les entourent.

Par le REGAUD, l'on retrouve les mêmes altérations cellulaires que nous avons remarquées à un stade plus ou moins avancé, dans les expériences précédentes.

Ici, comme ailleurs, il existe des espaces portes où toutes les cellules hépatiques offrent un aspect normal jusqu'au contact de la paroi vasculaire ; d'autres, où tous les éléments parenchymateux périportaux sont également normaux, à l'exception d'une ou deux cellules, au niveau desquelles le chondriome a presque disparu et n'est plus représenté que par quelques granulations peu sidérophiles et quelquefois vésiculisées. Il en est d'autres enfin où toute une série de cellules sont altérées. Il est à noter que l'on voit alors apparaître au contact de ces éléments normaux, une ou deux petites cellules rondes, des lymphocytes qui s'enfoncent entre deux rangées de cellules.

Ailleurs, les éléments périportaux sont très fortement altérés ; une gaine conjonctive entoure les canalicules biliaires.

C'est autour de ces régions profondément lésées que l'on retrouve un certain nombre de zones périssushépatiques en fonctionnement. Il se traduit par la présence de chondriosomes en massues ou en haltères et de quelques plastes, dans des cellules où l'on ne trouve généralement que des chondriocones filamenteux, au repos fonctionnel.

EXPÉRIENCE IX. — Souris blanche de 15 grammes. Elle est sacrifiée le trente-quatrième jour de l'expérience, après avoir absorbé environ 1 gr. 50 de blanc de céruse. Depuis plusieurs jours, l'animal présente une diarrhée abondante ; elle semble parésiée, car elle ne réagit pas aux excitations. L'autopsie montre une hyperémie très accentuée de tout le péritoine, une distension de la vessie, un aspect blanchâtre, un peu nacré, de l'intestin.

Avec les colorations ordinaires, on peut voir que la capsule de GLISSON est épaissie et infiltrée d'un grand nombre de petites cellules qui doivent indiquer la réaction locale produite par la péritonite dont était atteint l'animal. On ne

retrouve que quelques rares lymphocytes au niveau des espaces portes, mais les noyaux des cellules qui environnent ceux-ci paraissent plus petits.

L'examen microscopique, après coloration par l'hématoxyline au fer, permet de déceler une fois encore les altérations cellulaires déjà décrites. Les éléments épithéliaux au contact de l'espace portobiliaire sont presque complètement dépourvus de chondriosomes ; leurs noyaux sont à contours diffus, rapetissés ; les nucléoles sont peu sidérophiles. Autour de ces éléments, vers la partie moyenne du lobule, les éléments parenchymateux reprennent leur aspect normal, avec plastas très abondants dans toute l'aire protoplasmique ; les noyaux sont turgescents, avec nucléoles sidérophiles.

La mensuration faite avec le micromètre oculaire à tambour de LEITZ, sur des noyaux normaux et sur des noyaux altérés, nous a donné un diamètre moyen de $15\ \mu$ pour les noyaux normaux (avec maximum de $18\ \mu$ et minimum de $12\ \mu$) ; et de $9\ \mu$ pour les petits noyaux des cellules altérées (avec maximum de $12\ \mu$ et minimum de $6\ \mu$). Dans cette expérience, l'examen des coupes montre encore que la zone de repos permanent fonctionne dans le voisinage immédiat des zones périportales, où l'on trouve le plus grand nombre de cellules hépatiques altérées.

EXPÉRIENCE X. — Souris blanche de 17 grammes, sacrifiée le soixante-quatorzième jour de l'expérience, après avoir absorbé environ 3 gr. 50 de blanc de céruse (l'administration du toxique avait été supprimée quelques jours pendant la durée de l'expérience). Au moment de la mise à mort, l'animal pèse 15 grammes. L'autopsie ne révèle rien d'anormal. Le foie paraît dur.

Par l'hémalum-éosine, on retrouve des noyaux assez importants de petites cellules rondes entourant les canalicules biliaires. On retrouve également les altérations des noyaux des cellules périportales. Mais les lésions microscopiques ne paraissent pas être en rapport direct avec la durée de l'intoxication.

Par les méthodes mitochondriales, on peut déceler les mêmes lésions parenchymateuses au niveau des espaces portes, que nous avons retrouvées constamment sur nos coupes.

Certains espaces portes sont normaux ; d'autres ne possèdent qu'un certain nombre de cellules altérées. En d'autres points les altérations parenchymateuses périportales sont suffisantes pour que les zones périshépatiques voisines entrent en fonctionnement (fig. I et III).

*
* *

En terminant l'exposé de nos expériences, nous tenons à dire un mot de l'examen des foies de nos quatre souris témoins.

Trois de ces foies offrent un aspect normal et l'étude cytologique permet de vérifier une fois de plus l'existence dans chaque lobule hépatique de trois zones de cellules à un état d'élaboration variable.

Mais le foie de la quatrième souris, qui n'avait jamais reçu aucun toxique, montre sur les coupes colorées à l'hémalun éosine de nombreux amas de petites cellules, toujours localisées autour des canalicules biliaires. L'hémalun picro-ponceau permet de déceler des fibrilles conjonctives s'infiltrant entre les cellules lymphocytiformes. D'autres espaces portes sont entourés par des amas de fibrilles nombreuses et serrées, colorées très fortement en rouge et où l'on ne trouve que de rares lymphocytes. Les noyaux des cellules hépatiques entourant ces amas conjonctifs paraissent plus petits que les noyaux des éléments parenchymateux profondément situés dans l'intérieur du lobule.

La coloration par l'hématoxyline au fer permet de voir que les cellules des quelques zones périportales qui semblent saines, présentent un chondriome normal sous forme de granulations régulières, sidérophiles, tout à fait analogues à celles que l'on rencontre dans les circonstances ordinaires. Mais autour des espaces portes, où il existe une surabondance manifeste d'éléments conjonctifs, les cellules parenchymateuses ne montrent que des mitochondries raréfiées et vésiculisées. On retrouve, à un degré avancé, les mêmes modifications du chondriome que l'on a pu saisir sur le foie des

souris intoxiquées. Les noyaux semblent en bon état, quoique de beaucoup plus petits que les noyaux des éléments normaux.

Nous nous trouvons donc en présence d'un animal qui a fait de la cirrhose spontanée. Il est intéressant de constater que les lésions trouvées dans ce cas sont exactement superposables à celles que nous avons pu voir dans les cas de précirrhose expérimentale.

CHAPITRE III

Interprétation des Résultats expérimentaux.

Nous pouvons, de l'examen de nos coupes, tirer quelques considérations intéressantes.

Nous n'avons pas obtenu de cirrhose annulaire complète, quoique nos expériences aient été prolongées pendant un temps relativement long par rapport à la durée normale de la vie de la souris (74 jours représentant la dixième partie de ce que vit en général cet animal).

Néanmoins, les boyaux de petites cellules entourant les espaces de KIERNAN et s'infiltrant entre les travées parenchymateuses, la présence de fibrilles conjonctives commençant à apparaître au milieu de ces lymphocytes, prouvent suffisamment, comme le dit MARKWALD, que c'est là le début d'une vraie cirrhose. L'animal pourrait certainement présenter plus tard une lésion type du tissu conjonctif, mais la souris paraît être un animal trop fragile pour faire

les frais de lésions analogues à celles qui furent obtenues par certains auteurs, en particulier par MERTENS, LISSAUER et JAFFÉ, sur le lapin et le chien.

Notre but n'était d'ailleurs pas l'obtention de cirrhose annulaire ; nous n'avons cherché à obtenir des lésions de cirrhose nette que pour être certain que l'intoxication par ingestion de blanc de céruse provoquait l'apparition d'une sclérose du foie, et que, par suite, les altérations initiales des cellules hépatiques, objet de nos recherches, représentaient bien de la précirrhose.

Une autre constatation intéressante est celle des variations individuelles dans l'intensité des résultats obtenus. Ces variations, souvent considérables, font que, de deux souris de la même portée, appartenant à un même lot, l'une sacrifiée au dixième jour d'expérience présente des lésions plus nettes que la seconde, sacrifiée au vingtième et même au trentième jour. Ces différences sont peut-être explicables par les variations de la résistance propre à chaque animal (nombreux sont les auteurs qui citent des faits semblables à ceux que nous avons observés). Il y a lieu de tenir compte également de la répartition du toxique dans les aliments ingérés et de l'appétit individuel amenant une absorption plus ou moins grande de ce toxique (1).

Nous avons également remarqué que les lésions variaient avec les différentes portions d'un même foie ; il nous est arrivé de trouver des lésions avan-

(1) Nous rappelons que la soupe était commune aux trois animaux de la même série et qu'il était par conséquent impossible de contrôler la dose exacte ingérée par chaque souris en particulier.

cées, visibles à l'hématéine éosine sur certaines coupes, que l'on ne retrouvait pas sur des coupes d'un autre fragment du même foie, où, seules, les méthodes mitochondriales révélaient des lésions parenchymateuses. Certains auteurs ont pu montrer qu'il y avait des rapports assez constants entre l'intensité des réactions pathologiques et la portion de l'organe examiné ; en général, le lobe droit du foie serait plus rapidement et plus intensément atteint que le lobe gauche. Nous ne pouvons affirmer de tels faits, n'ayant pas systématiquement examiné les coupes des différents fragments du foie de nos souris.

Il est également intéressant de noter que parmi nos animaux témoins, nous avons observé un cas de pré-cirrhose certaine, sans intoxication préalable. Le fait a été noté à plusieurs reprises par les auteurs. JOANNOVICS a pu observer sur un cobaye une maladie analogue à la cirrhose chez l'homme, avec les trois stades de dégénérescence cellulaire, de régénération parenchymateuse et de prolifération du tissu conjonctif que KRETZ a observés dans le foie humain. FIESSINGER prétend que le dixième de ses animaux est cirrhotique et pour éviter d'expérimenter sur des cobayes ou des lapins dont le foie est scléreux, il fait une biopsie avant le début de tout essai d'intoxication. Ce procédé est certainement excellent, mais impossible à pratiquer, même par des ponctions intraparenchymateuses avec un fin trocard, comme l'ont fait certains auteurs, sur des animaux aussi petits et aussi fragiles que la souris.

D'ailleurs, la proportion des animaux spontanément cirrhotiques nous a paru être de beaucoup moins considérable chez les animaux utilisés par nous (1).

Nous avons tenu, avant d'exposer les résultats propres à nos expériences, à présenter ces quelques considérations, ne se rapportant pas exactement au but que nous nous sommes proposé, mais découlant directement de nos observations.

■
* *

Nous tenons à rappeler que nous avons choisi le chondriome comme test des altérations cellulaires, parce que c'est l'élément cytoplasmique de beaucoup le plus sensible, comme l'ont montré les recherches de R. NOEL. L'examen d'une cellule hépatique à l'état vivant montre que les chondriosomes, au bout d'une vingtaine de minutes, commencent à s'altérer et deviennent vésiculeux. Nous avons retrouvé ces mêmes altérations dans l'étude du foie des souris intoxiquées par le blanc de céruse.

Un point important, c'est que les lésions cellulaires que nous allons exposer, se retrouvent sur toutes les coupes que nous avons examinées. L'étude cytologique des cellules hépatiques permet de déceler les mêmes lésions cellulaires sur le foie des 10 souris que nous avons mises en expérience. Ces altérations sont plus ou moins avancées, ce qui porte à croire que le processus pathologique n'atteint pas d'emblée et d'une

(1) R. NOEL, au cours de ses recherches qui ont porté sur plus de 100 souris, a fait des constatations analogues.

façon égale tous les espaces périportaux d'un même foie. Cette atteinte paraît progressive, mais les modifications du chondriome, qui marquent les lésions initiales de la cellule hépatique, se retrouvent sur toutes nos coupes, avec une constance remarquable.



Nous allons pouvoir diviser les résultats obtenus en trois paragraphes, en rapport avec l'importance des lésions parenchymateuses et non avec la durée de l'intoxication.

A) PREMIERS STADES. — L'étude des préparations de foie normal de souris, traitées par l'hématoxyline au fer-éosine montre à un faible grossissement (obj. 1/7a, oc. 5x), les cellules hépatiques formées d'un cytoplasma légèrement rosé, semé de granulations noirâtres, variant de forme suivant la situation des cellules dans le lobule hépatique. Ce lobule hépatique est facilement individualisé, grâce aux espaces de KIERNAN que l'on reconnaît à la présence du canalicule biliaire. Les noyaux sont cerclés d'une membrane nucléaire nette et régulière ; à leur intérieur, on distingue des grains chromatiques noirs sur un fond rosé.

A un fort grossissement (obj. 1/16, oc. 8x), chaque cellule hépatique montre les chondriosomes : ce sont des chondriocontes filamenteux dans les cellules de la zone périssushépatique ; des granulations en massues

ou en gouttes d'eau, des grains à queue dans la zone intermédiaire et enfin dans la zone périportale, des granulations régulièrement arrondies plus grossières que les autres chondriosomes (1 à 2 μ) et entièrement teintées en noir par les méthodes mitochondriales : les plastes.

Si nous examinons au faible grossissement une préparation de foie de souris soumise à l'intoxication par l'hydrocarbonate de plomb, nous voyons que quelques éléments parenchymateux ont un aspect plus clair que les éléments adjacents ; ces cellules sont toujours placées au contact immédiat de la veine porte, autour de laquelle elles forment suivant leur nombre un demi cercle plus ou moins net.

L'usage de forts grossissements permet de constater que *le chondriome de ces cellules claires est profondément modifié* : les plastes sont de beaucoup moins nombreux que dans les cellules voisines. Cette raréfaction est frappante et explique la diminution au niveau des cellules claires de la sidérophilie qui reste intense partout ailleurs. Le nombre des plastes est très restreint : 6 à 12 par cellule altérée, alors que ces granulations noires sont difficiles à dénombrer exactement dans les cellules qui présentent un aspect normal. Le rapport est en général de 1/10.

La *diminution des plastes* ne se trouve que dans quelques-unes des cellules qui entourent l'espace porte, contrastant avec les éléments parenchymateux les plus voisins dans lesquels tout le cytoplasma est bourré de grains noirs. Nous avons pu voir des espaces portobiliaires autour desquels trois à quatre cellules

seulement présentaient un chondriome raréfié, tous les autres éléments cellulaires étant normaux (fig. I).

L'influence d'une fixation défectueuse ne peut être mise en cause. Le chondriome des cellules environnant immédiatement les éléments clairs, ainsi que celui des cellules plus profondément situées dans le lobule est, en effet, fixé dans d'excellentes conditions.

La diminution du nombre des plastes n'est donc pas un artifice de préparation.

Nous avons déjà dit que dans un travail très intéressant, RATHERY, SCHAEFFER et MAYER, à la suite d'intoxication aiguë, ont montré que les granulations fuscinophiles de la cellule hépatique (qui correspondent aux mitochondries décelables par la méthode de REGAUD) se raréfient et deviennent inégales, formant un état clair schématique. D'autres fois, au contraire, ces granulations se réunissent et se fusionnent, d'où l'homogénéisation protoplasmique. Nous n'avons jamais rencontré d'aspect qui rappelle cette homogénéisation; les plastes sont toujours bien isolés les uns des autres, disséminés dans toute l'aire cytoplasmique. Par contre, conformément aux observations de ces auteurs, nous avons constaté la diminution du chondriome sur toutes nos coupes, dans les cellules voisines des espaces portes. Une observation attentive nous a montré également que les granulations existant encore n'offrent plus la régularité qu'elles présentent dans les cellules normales. Quelques-unes ont un diamètre légèrement supérieur au diamètre normal ; d'autres n'apparaissent pas avec les contours précis et réguliers qui sont leurs caractéristiques. De plus, le cyto-

plasma où elles sont essaimées, prend un aspect grenu et mal coloré par l'éosine.

Mais ce qui nous paraît le plus important et qui nous semble stigmatiser le mieux l'altération cellulaire au début, c'est l'aspect spécial que prennent un grand nombre de plastes. *La moitié et même les deux tiers de ceux-ci sont vésiculisés*: au lieu d'être teintés uniformément en noir par l'hématoxyline au fer, les chondriosomes ainsi altérés se montrent formés d'un centre incolore ou légèrement grisâtre, cerclé d'une fine écorce noire. Ces formations mitochondriales rappellent en tous points les formations observées par R. NOEL sur la cellule hépatique examinée à l'état vivant. Nous admettons avec lui qu'il s'agit là de chondriosomes altérés, dont la présence atteste la lésion du protoplasma cellulaire.

Les noyaux cellulaires correspondant aux éléments décrits ci-dessus ne présentent rien d'anormal, sauf peut-être que leur taille paraît très légèrement diminuée.

Ces préparations relatives aux premiers stades, traitées par les méthodes courantes, non spécifiques, ne montrent rien qui puisse attirer l'attention. Les cellules directement au contact de l'espace porte offrent un aspect identique à celui de leurs voisines et ne laissent en rien soupçonner les altérations observables sur le chondriome, après usage des techniques appropriées. Par ailleurs, l'hématéine éosine nous permet d'affirmer ce que la méthode de REGAUD nous avait déjà montré : il n'y a pas trace de réaction conjonctive ; on ne trouve pas une seule petite cellule ronde.

Bref, les méthodes mitochondriales permettent d'affirmer qu'il existe des lésions certaines : *elles portent sur la cellule hépatique, déjà profondément altérée, avant toute apparition d'éléments réactionnels.*

B) STADES ULTÉRIEURS. Les préparations traitées par les méthodes mitochondriales montrent, à côté d'espaces de KIERNAM où seuls deux ou trois éléments parenchymateux présentent l'aspect clair, d'autres zones périportales où la veine porte est auréolée d'un cercle entier plus clair, formé de cellules hépatiques en voie d'altération. Tandis que dans les premiers stades, quelques cellules seulement présentent une diminution des plastas, on trouve maintenant un plus grand nombre d'éléments épithéliaux à chondriome raréfié. Ce sont seulement les éléments hépatiques en contact intime avec la veine porte qui présentent l'aspect clair ; les cellules plus loin situées sont normales ou montrent un chondriome très légèrement altéré (fig. II).

Comme précédemment les plastas, très diminués de nombre, sont irréguliers et pour la plupart vésiculisés. Mais, et ceci montre que l'altération est plus prononcée que dans le stade précédent, les chondriomes ne sont plus les seuls éléments atteints. *Le noyau présente une série de modifications caractéristiques* : il apparaît d'une façon générale plus petit que les noyaux demeurés normaux. Le rapport est généralement de 3/5. La membrane nucléaire est flétrie et ridée ; elle ne présente plus la netteté de contours qu'on lui trouve à l'état normal. Les nucléoles ne

tranchent plus sur le fond homogène de l'aire nucléaire ; leur chromaticité paraît diminuée. Dans quelques cas, le noyau apparaît comme une boule uniformément sidérophile, rappelant les phénomènes de pycnose signalés par certains auteurs, en particulier par N. FIESSINGER.

Dès ce stade, on voit quelquefois apparaître des petites cellules rondes. Ce sont des lymphocytes qui bordent l'espace portobiliaire ou commencent à se glisser entre deux cellules épithéliales dégénérées. Le nombre des lymphocytes observables, 2 ou 3 en général, est toujours nettement inférieur au nombre des éléments cellulaires altérés.

L'observation des coupes colorées par l'hématéine-éosine confirme les données précédentes : le protoplasma des cellules apparaît grenu et peu éosinophile. Le noyau montre les mêmes modifications qu'a permis de déceler la méthode de REGAUD. On constate également la présence des premiers éléments conjonctifs réactionnels, uniquement formés par l'infiltration de quelques rares petites cellules rondes. L'hématéine picro-ponceau ne montre pas la moindre fibrille conjonctive.

C) STADES DE PRÉCIRRHOSE CONFIRMÉE. — Certaines préparations colorées par les méthodes ordinaires permettent de retrouver autour des zones périportales, les mêmes lésions cellulaires que nous avons décrites aux stades précédents : cytoplasma mal coloré par l'éosine ; noyaux petits à membrane nucléaire peu nette, quelquefois complètement absente ; nucléoles

peu éosinophiles. Ce qui frappe surtout, c'est la *réaction conjonctive* devenue très manifeste. Elle envahit la région intralobulaire, en poussant de gros boyaux lymphocytaires qui dissocient les travées hépatiques (fig. 3). Ces boyaux formés par des lymphocytes et aussi par quelques cellules à noyau volumineux, cer-



Fig. 3.

Stade de cirrhose confirmée (hémalun-éosine).

Exp. II,

clé d'une bordure protoplasmique mince, quelques fois acidophile, sont toujours au niveau d'un espace porte mais entourent tout spécialement le canalicule biliaire, comme d'un manchon : cette constatation vient à l'encontre des attestations de STRAUS et BLOQ qui prétendent que les éléments embryonnaires

s'accumulent en aussi grande abondance autour du rameau porte qu'autour du canalicule biliaire.

L'hémalun picro-ponceau permet de déceler déjà de fines fibrilles conjonctives s'infiltrant entre les petites cellules rondes.

Bref, si l'on s'en tenait aux méthodes ordinaires de coloration, on pourrait croire les lésions cellulaires peu accentuées, contemporaines de la réaction conjonctive ou même secondaires à celle-ci. La méthode de REGAUD permet de remettre les choses au point. Au niveau des espaces portobiliaires où l'on rencontre ces amas lymphocytaires, ce ne sont plus seulement quelques cellules hépatiques qui présentent un chondriome raréfié, ce sont plusieurs cercles cellulaires dont les chondriosomes sont diminués, modifiés, vésiculisés. La raréfaction des plastes est plus importante encore que précédemment. Les éléments hépatiques ne reprennent leur aspect normal que très loin de l'espace de KIERNAN.

Ces données nous permettent de répondre à la question de savoir si dans la cirrhose, les lésions débudent au niveau de la cellule hépatique ou portent d'abord sur la cellule conjonctive. S'il était impossible de donner une réponse certaine basée sur des préparations traitées par les méthodes histologiques ordinaires, puisque lésions épithéliales et prolifération conjonctive paraissent concomittantes, les méthodes mitochondriales nous permettent de déceler et d'affirmer les altérations parenchymateuses initiales, invisibles par les colorations ordinaires.

En résumé, l'étude cytologique, basée sur l'observation du chondriome, l'élément le plus sensible de la cellule hépatique, montre que *les lésions de la pré-cirrhose sont d'abord, et surtout, des lésions épithéliales. La lésion conjonctive est secondaire* au fléchissement épithélial et peut être considérée comme accessoire.

*
* * *

Un fait particulièrement intéressant ressort encore de l'étude de nos préparations, en particulier dans les cas de lésions avancées. Au niveau de la zone péricushépatique ou de repos permanent, où l'on ne trouve normalement que des chondriocontes filamenteux et grêles ; on voit les chondriosomes entrer en activité élaboratrice. Certains de ceux-ci se renflent à l'une de leurs extrémités et présentent la série des types morphologiques décrits comme les divers stades du cycle évolutif sécrétoire du chondriome hépatique. On rencontre même, au niveau des cellules composant la zone péricushépatique, de véritables plastas élaborés (fig. III).

La zone de repos permanent péricushépatique, qui est en temps normal, une zone de suppléance, se met à fonctionner, pour parer au déficit parenchymateux, provenant de l'altération des éléments péripor-taux incapables de jouer leur rôle normal.

Ne peut on pas voir, dans ce fait, une preuve à l'appui des idées que l'histophysiologie du foie a suggéré

à R. NOEL, au sujet de la cause de la localisation péri-portale de la cirrhose ? Il existe à la périphérie du lobule hépatique normal, une masse de cellules étagées sur plusieurs cercles concentriques à l'espace de KIERNAN qui, dans toutes les conditions physiologiques, montrent des signes manifestes d'activité élaboratrice. Ces signes se retrouvent chez l'animal en pleine digestion, comme chez l'animal à jeûn depuis 48 heures (ce qui représente une très longue période pour un petit animal comme la souris). Les cellules hépatiques périportales travaillent donc d'une façon constante. Cela ne peut-il pas expliquer qu'elles soient plus fragiles et plus sensibles que les éléments situés dans l'intérieur du lobule, et qui ne fournissent qu'un effort intermittent (zone intermédiaire variable) ou même nul (zone de repos permanent) ?

Cette explication est d'autant plus rationnelle qu'elle se trouve renforcée par le fait de l'existence de la zone centrale périlobulaire, qui constitue une véritable réserve de tissu parenchymateux, réserve ordinairement inactive, mais susceptible d'entrer en jeu dans des conditions déterminées. Nos observations montrent qu'une de ces conditions est remplie lorsque les éléments de la zone de fonctionnement permanent viennent à être déficients, par suite de leurs altérations et de la diminution de leur capacité élaboratrice.

Cette façon de voir cadre avec nombre de cirrhoses du foie où les lésions débutent et prédominent à la périphérie du lobule, alors que la zone centrale semble, d'une façon générale, plus épargnée.

Conclusions.

I. — Le chondriome est l'élément le plus fragile de la cellule hépatique de la souris. Pour cette raison, nous l'avons choisi comme test des lésions de cirrhose produite par l'intoxication expérimentale sur le foie de cet animal.

II. — Les lésions observées prouvent de façon incontestable que, dans la cirrhose expérimentale, l'élément le premier atteint est la cellule hépatique située à proximité des espaces portes.

a) On observe d'abord une diminution considérable du nombre des plastes, au niveau des éléments parenchymateux adjacents à l'espace portobiliaire. Les plastes restant sont, pour la plupart, vésiculisés. C'est là un signe certain de leur altération. Les noyaux cellulaires ne présentent aucun signe de dégénérescence. Il n'y a pas trace d'élément conjonctif.

b) Le nombre des cellules hépatiques périportales, dont le chondriome est diminué de volume et vésiculisé, augmente, au point de constituer un cercle complet autour de l'espace de KIERNAN. Les noyaux cellulaires paraissent alors diminués de taille ; leur membrane nucléaire est flétrie.

A ce moment seulement, apparaissent quelques rares éléments conjonctifs réactionnels, dont le nombre s'accroît au fur et à mesure de la déficience des cellules hépatiques.

c) Les éléments parenchymateux sont donc les premiers atteints et la réaction lymphoconjonctive n'apparaît que consécutivement au déséquilibre résultant de l'altération des éléments épithéliaux.

III. — La raison de la localisation initiale des lésions de la cirrhose au niveau des cellules hépatiques adjacentes à l'espace portobiliaire, nous paraît résider dans le fait suivant : à l'état normal, les éléments parenchymateux périportaux sont en état de fonctionnement permanent, qui fait d'eux des éléments particulièrement fragiles et plus sensibles que tout autre à l'action des agents nocifs.

IV. — Il existe dans le foie, au niveau de la partie centrale du lobule, une zone dans laquelle les cellules hépatiques sont normalement au repos fonctionnel. Sous l'influence de la déficience des éléments périportaux, les cellules de la zone centrale du lobule entrent en fonctionnement, suppléant ainsi au déficit parenchymateux créé par l'intoxication à la périphérie du lobule.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LÉPINE.

POLICARD

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 4 Juin 1924.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
CAVALIER.

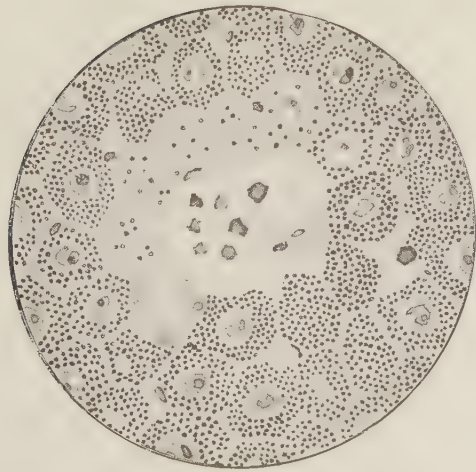


Fig. I (Exp. X).

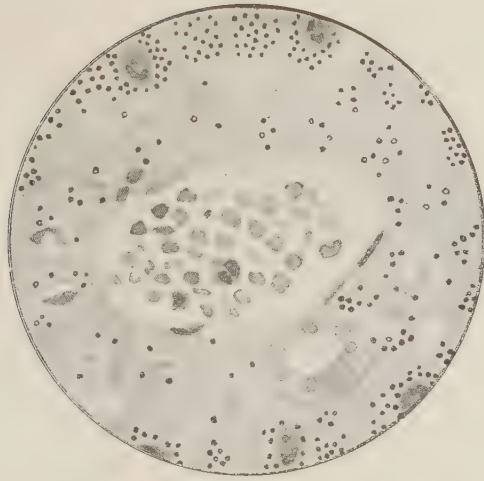


Fig. II (Exp. V).

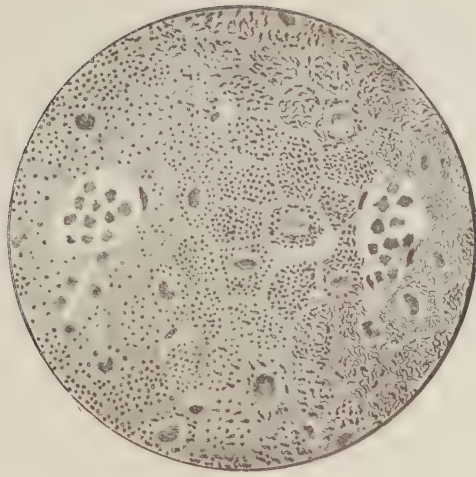


Fig. III (Exp. X).

Fig. I. — Premiers stades de précirrhose : On voit quelques cellules hépatiques péri-portales dont le chondriome est très diminué et vésiculisé,

Fig. II. — Tous les éléments parenchymateux péri-portaux sont altérés. On aperçoit à droite et en haut de la figure deux petites cellules lymphoconjonctives.

Fig. III — Autour de l'espace porte, les cellules épithéliales présentent toutes des signes d'altération. La zone de suppléance fonctionnelle périnsubhépatique est un travail élaborateur dans la partie située au-dessus de la veine centrolobulaire (formes de passage et plastes), alors que la portion située au-dessous de cette même veine est au repos fonctionnel (chondriomes filamenteux).

(Fixation au Regaud, coloration par l'hématoxyline au fer de Heidenhain).

Bibliographie. ⁽¹⁾

- ACKERMANN. — Die Histogenese und Histologie der Lebercirrhose. *Virchows Archiv.*; 115; 216; 1889.
- AFANASSIEW. — Zur Pathologie des acuten und chronischen Alkoholismus. *Ziegl. Beitr.*; 8; 3; 1890.
- ALTMANN. — *Die elementären Organismen und ihre Beziehungen zu den Zellen.* Leipzig, 2^e éd.; 1894.
- BARBIER (J.). — Foie cardiaque et généralisation mélanique. *C. R. Assoc. Anatomistes*; XVIII^e Réunion, Lyon, 1923.
- BOIX (E.). — Le foie des dyspeptiques et en particulier la cirrhose par intoxication d'origine intestinale. *Thèse Méd. Paris*, 1893-94.
- CARNOT et AMET. — Sur les fibres élastiques des cirrhoses du foie. *Arch. Médec. Expér.*; mai 1901; p. 321.
- CHALIER (J.). — Traitement des cirrhoses alcooliques du foie. *J. Méd. Lyon*, 5 sept. 1920.
- CHAMBARD. — Contribution à l'étude des lésions histologiques du foie, consécutives à la ligature du canal cholédoque; altérations des cellules hépatiques. *Arch. Physiol.*; 9; 218; 1877.
- CHARCOT et GOMBAULT. — Note sur les altérations du foie consécutives à la ligature du canal cholédoque. *Arch. Physiol.*; 8; 272; 1876.
- Id. — Contributions à l'étude anatomique des différentes formes de la cirrhose du foie. *Arch. Physiol.*; 8; 453; 1876.

(1) On trouvera une bibliographie complète de la question dans le travail de Jaffé (R), et dans les différents mémoires de Fiesinger (N).

- CHAUFFARD et CASTAIGNE. — Lésions expérimentales du foie d'origine splénique. *Arch. Médec. Expér.*; mai 1901; p. 321.
- CHVOSTEK. — Zur Pathogenese der Lebercirrhose. *Wien. Klin. Wochenschrift*; 1922; p. 381.
- CLAUDE. — Les lésions du foie et du rein déterminées par certaines toxines. *Thèse Médec., Paris*; 1896-97.
- CORNIL et RANVIER. — *Histologie Pathologique*; T. IV; 2^e partie; Paris; 1912; p. 929 et suivantes.
- DALSTROM. — Alkoholismus chronicus; Leipzig et Stockolm; 1852.
- DEBOVE, ACHARD et CASTAIGNE. — *Manuel des maladies du foie et des voies biliaires*. Paris; 1910; p. 287 et suivantes.
- DOYON et POLICARD. — Lésions hépatiques déterminées par le chloroforme. *C. R. Soc. Biologie*; 66; 265; 1909.
- Id. — Intoxication suraiguë du foie par l'acide arsénieux. *C. R. Soc. Biologie*; 66; 307; 1909.
- DUCHEK. — Alkohol in thierischen Organismus. *Prager Vierteljahrsch*; 1853.
- DUJARDIN-BAUMETZ et AUDIGÉ. — Recherches expérimentales sur l'alcoolisme chronique. *Bull. Acad. Médec.*; 1884; p. 471.
- FIESSINGER (N.). — Les altérations précoces de la cellule hépatique au cours de certaines intoxications et infections expérimentales. *Journ. Physiol. et Path. Génér.*; janvier 1908; p. 111.
- Id. — Histogénèse du processus de cirrhose toxique du foie: 1^o Technique des intoxications chroniques cirrhogènes; 2^o Cirrhoses chloroformiques. *C. R. Soc. Biologie*; Paris; 4 et 11 avril 1908.
- Id. — Les lésions cellulaires dans les cirrhoses bi-veineuses du foie. *Arch. Méd. Expér.*; mai 1908.
- Id. — La lésion parenchymateuse et les processus de cirrhose du foie. *Sem. Médic.*; 1^{er} juillet 1908; p. 313.
- Id. — Histogénèse des processus de cirrhose hépatique. *Thèse Médec. Paris*; 1908-09.
- FIESSINGER (N.) et WOLF (M.). — La Pathogénèse des cirrhoses. *Presse Médic.*; 1923; p. 253.

- GILBERT et SURMONT. — Art. « Maladies du foie », in *Traité de Médecine et de Thérapeutique de Brouardel et Gilbert*. T. V; Paris; 1898, p. 309 et suivantes.
- GOLDZIEHER. — Konstitution und Pathogenese der Lebercirrhose. *Wien. Klin. Wochenschrift*; 21; 225; 1921.
- GRANDMAISON (DE). — Rôle de la cellule hépatique dans la production des scléroses du foie. *Thèse Médec., Paris*; 1891-92.
- HERCHER et WILLIAMS. — Cirrhose expérimentale chez le chien par inhalations de chloroforme. *Proced. of the Society f. Exper. Med.*; 1905-06; p. 23.
- JAFFÉ (R.). — Beiträge zur Frage über Entstehung und Verlauf der Experimentallen Lebencirrhose. *Frankfurter Zeitsch. für Pathologie*; 24; 1920.
- JOANNOVICS. — Über Veränderungen der Leber bei Vergiftung mit Karbaminsäuren und Kohlensäuren Ammonium. *Arch. Pharmakod.*; 1903.
- Id. — Über Experimentallen Lebercirrhose. *Wien. Klin. Wochenschrift*, 1904; p. 757.
- KAHLDEN (Von). — Über die Wirkung des Alkohols auf Leber und Nieren. *Ziegl. Beit.*; 9; 2; 1890.
- KRÉMIANSKY. — De la pachyméningite hémorragique interne chez l'homme et chez le chien. *Virchows Archiv.*; 42; 129; 1868.
- KRETZ. — Über Lebercirrhose. *Wien. Klin. Wochenschrift*; 1900; p. 271.
- Id. — Über Lebercirrhose. *Verhand. Deut. Patholog. Gesellschaft*; 2; 54; 1904.
- LAFFITTE. — Intoxication alcoolique expérimentale et cirrhose de Laënnec. *Thèse Médec., Paris*; 1891-1892.
- LALLEMAND, PERRIN et DUROY. — Du rôle de l'alcool et des anesthésiques dans l'organisme. *Recherches expérimentales*. Paris; 1860.
- LISSAUER. — Experimentalle Lebercirrhose nach chronischer Alcoolvergiftung. *Deutsche Mediz. Wochenschrift*; 39; 56; 1913.
- Id. — Lebercirrhose bei Experimentallen Intoxication. *Virchows Archiv.*; 217; 56; 1914.

- MAGNAN. — De l'action prolongée de l'alcool chez un chien. *C. R. et Mém. Soc. Biologie* ; 1869.
- ID. — Recherches de Physiologie pathologique avec l'alcool et l'essence d'absinthe. Epilepsie. *Arch. Physiol.* ; 5 ; 115 ; 1873.
- MARKWALD. — Zur Aetiologie und experimentallen Erzeugung der Lebercirrhose. *Münch. Medec. Wochenschrift* ; 1901 ; p. 489.
- MASSON. — Diagnostics de Laboratoire. In *Traité de Pathologie médicale de Sergent et Ribadeau-Dumas*. Paris ; 1923. Maloine, éd.
- MERTENS. — Lésions anatomiques du foie du lapin au cours de l'intoxication chronique par le chloroforme et par l'alcool. *Arch. Pharmakod.* ; 1896.
- NASSE. — Conséquences anatomo-pathologiques de la ligature des voies biliaires chez les animaux. *Sem. Médic.* ; 1894 ; p. 202.
- NAUNYN. — Lebercirrhose. *Verhand. Deut. Path.* ; 2 ; 59 ; 1904.
- NICATI et RICHAUD. — Recherches sur la cirrhose biliaire du lapin domestique. *Arch. Physiologie* ; 12 ; 503 ; 1880.
- NÔËL (R.). — Sur l'élaboration des grains de sécrétion par le chondriome de la cellule hépatique de la souris blanche. *C. R. Soc. Biologie* ; 84 ; 409 ; 1921.
- ID. — Sur quelques attitudes fonctionnelles du chondriome de la cellule hépatique. *C. R. Séance Acad. Sciences* ; 172 ; 1379 ; 1921.
- ID. — Sur un mode d'élaboration de graisse osméo-réductrice dans la cellule hépatique de la souris blanche. *C. R. Soc. Biologie* ; 85 ; 1030 ; 1921.
- ID. — Influence du régime alimentaire sur la morphologie de la cellule hépatique de la souris blanche. *C. R. Soc. Biologie* ; 86 ; 120 ; 1922.
- ID. — Sur l'existence d'une zone de suppléance dans le lobule hépatique. *C. R. Soc. Biologie* ; 86 ; 449 ; 1922.
- ID. — Sur l'histophysiologie du lobule hépatique chez la souris blanche. *C. R. Assoc. Anatomiste* ; XVII^e Réunion ; Gand ; 1922.

- Id. — Recherches histophysiologiques sur la cellule hépatique des mammifères. *Thèse Doctor. ès-sciences natur. Paris*, 1922-1923 ; et *Arch. Anatomie microscopique* ; 19 ; 153 ; 1922.
- Id. — Sur le mode de fonctionnement du lobule hépatique. *Lyon Médical*, 25 décembre 1922.
- Id. — Sur l'état binucléé des cellules hépatiques. *C. R. Soc. Biologie* ; 88 ; 212 ; 1923.
- Id. — Sur le rôle de la cellule hépatique dans l'élaboration et la mise en réserve des albuminoïdes. *Presse Médicale* ; 1923, p. 158.
- Id. — Sur quelques données récentes relatives à l'histophysiologie du foie. Leur importance en pathologie hépatique. *Journal Médec. Lyon* ; 5 mars 1923.
- OZU. — Experimental hepatic cirrhosis caused by feeding with condensed milk. *Verhandl. d. Jap. Pathol. Gesellschaft. Tokio* 1919 ; p. 40.
- ODDO. — Notions actuelles sur la pathogénie des ictères. *Gazette des Hôp.* ; 26 et 28 oct. ; 6 nov. 1920.
- PIERY. — Les données récentes sur l'étiologie et l'anatomie pathologiques des cirrhoses du foie. *Lyon Médical* ; 113 ; 997 ; 1909.
- PILLIET. — Action des agents toxiques sur la cellule du foie. *Semaine Médic.* ; 1893 ; p. 247.
- Id. — Destruction expérimentale des cellules hépatiques. *C. R. Soc. Biologie* ; 5 ; 502 ; 1893.
- POLICARD (A.). — Notes histophysiologiques sur la cellule hépatique. *C. R. Soc. Biologie* ; 56 ; 352 ; 465 ; 520 ; 1909.
- PONFICK. — Experimentelle Beiträge zur Pathologie der Leber. *Virchows Arch.* ; 115 ; 209 ; 1889.
- PUPIER. — Démonstration expérimentale de l'action des boissons dites spiritueuses sur le foie. *Acad. Sciences Paris* ; 27 mai 1872, et *Congrès Médical Lyon* ; 22 septembre 1872.
- RAMOND (F.). — Pathogénie des cirrhoses du foie ; recherches expérimentales. *Presse Médic.* ; 1897 ; p. 178.

- RATHERY. — La cellule hépatique normale. *Arch. Médec. Expér.* ; 1909.
- RATHERY, MAYER et SCHAEFFER. — Lésions expérimentales de la cellule hépatique. *Arch. Médec. Expér.* ; 1910 ; p. 177.
- RECHTER (De). — Recherches expérimentales sur la cirrhose alcoolique du foie. *Bull. Acad. Roy. Médec. Belgique* ; 1892.
- RENAUT (J.). — *Traité d'histologie pratique*, Paris T. IV ; f. 2 ; 1899.
- ROUS et LARIMON. — Relation of the portal blood to liver maintenance a demonstration of liver atrophy conditional on compensation. *J. Exper. Medec. Balt.* ; 1920 ; p. 609.
- RUGE. — Influence de l'alcool sur l'organisme. *Virchows Arch.* ; 49 ; 237 ; 1870.
- SABOURIN. — Contribution à l'étude de l'hépatite parenchymateuse nodulaire. *Arch. Physiologie* ; 12 ; 293 ; 1880.
- Id. — Contribution à l'étude du parenchyme hépatique dans la cirrhose. *Thèse Médec. Paris*, 1881-82.
- Id. — Contribution à l'étude anatomo-pathologique des cirrhoses graisseuses. *Revue Médec.* ; 1884.
- STRAUS et BLOCQ. — Etude expérimentale sur la cirrhose alcoolique du foie. *Annales Physiologie* ; 1887 ; p. 409.
- TRIPIER. — *Anatomie Pathologique*, Paris ; 1904 ; p. 298 et suivantes.
- WALTER (H.). — Du rythme fonctionnel du foie. *Thèse Médec. Paris* ; 1923-24.
- WELH. — Experimental cirrhossis of the liver in chronic albumose intoxication. *Transac. of the Chicago Path. Soc.* ; 1903.
-

Table des Matières

Avant-Propos	7
Introduction	9
Chapitre I. — Historique	15
Chapitre II. — Expérimentation	31
Technique et matériel	31
Observations	34
Chapitre III. — Interprétation des résultats expérimentaux	45
Conclusions	59
Bibliographie	61
